



Denosumab en fracturas osteoporóticas Lectura crítica del ensayo FREEDOM

resumen

Objetivo: realizar una evaluación crítica del ensayo FREEDOM y discutir qué información aporta en la prevención de fracturas por osteoporosis. **Métodos:** lectura crítica de la publicación del ensayo y de otros datos disponibles en la EMA y FDA. **Resultados y conclusiones:** el denosumab ha demostrado eficacia frente a placebo en la reducción de fracturas vertebrales morfométricas, una variable de dudosa utilidad clínica. Los datos en prevención de fracturas de cadera no son concluyentes. Los resultados publicados de seguridad no concuerdan con la información del medicamento disponible en las agencias reguladoras. Los criterios de exclusión del ensayo FREEDOM hacen que los resultados del estudio no sean aplicables a muchas mujeres tratadas previamente con bisfosfonatos. Este estudio tiene un alto riesgo de sesgo, por lo que sus conclusiones deben ser tomadas con mucha cautela. Además, las graves irregularidades detectadas en las inspecciones al ensayo FREEDOM hacen desconfiar de la veracidad de los datos publicados. **Palabras clave:** denosumab, osteoporosis, fractura, ligando RANKL



ACCESO ABIERTO

JUAN ERVITI LÓPEZ

Sección de Información y Asesoría del Medicamento. SNS-O

Introducción

El denosumab es un fármaco de reciente incorporación al mercado utilizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas. La indicación se basa en un único ensayo clínico conocido como FREEDOM. También está aprobado en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.

Se trata de un anticuerpo monoclonal que se une al ligando RANKL de la superficie de los osteoclastos e inhibe su formación, actividad y supervivencia. Ello se traduce en una disminución de la resorción ósea. El mecanismo de acción es diferente al de los bisfosfonatos pero, en último término, ambos tipos de medicamentos producen el mismo efecto final, es decir, la inhibición de los osteoclastos y del recambio óseo.

El objetivo de este artículo es realizar una evaluación crítica del ensayo FREEDOM¹ y discutir qué información aporta en la prevención de fracturas por osteoporosis. Se considera la información de la publicación del ensayo y también otros datos sobre este ensayo disponibles en la EMA y FDA.

Descripción del ensayo FREEDOM

Pregunta del investigador

¿Es eficaz el denosumab en la disminución de fracturas vertebrales en comparación con placebo?

Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego con una media de duración de 36 meses.

Emplazamiento

182 centros de EEUU, Europa, Australia, Nueva Zelanda y Latinoamérica.

Pacientes

Se estudiaron 7.868 mujeres entre 60 y 90 años con una densidad mineral ósea (DMO) menor de -2,5 (t-score) en columna o cadera. Se excluyeron a las mujeres que:

- Tenían enfermedades que afectan al metabolismo óseo o que habían tomado bisfosfonatos orales durante más de tres años. Si habían tomado durante menos de 3 años, eran elegibles tras 12 meses sin tratamiento con bisfosfonatos.
- Recibieron bisfosfonatos intravenosos, fluoruros o ranelato de estroncio en los últimos 5 años.

- Recibieron hormona paratiroidea o sus derivados, corticoides, terapia hormonal sustitutiva, moduladores de los receptores de estrógenos, tibolona, calcitonina o calcitriol en las 6 semanas previas a la inclusión en el estudio
- Presentaban un t-score de DMO en columna o cadera inferior a -4.0 SD
- Tuvieran una fractura vertebral grave o dos moderadas medidas por rayos X en el momento de la inclusión.

El perfil de la muestra se refleja en la tabla 1.

Intervención

Denosumab 60 mg frente a placebo, administrados por vía subcutánea cada 6 meses. Los pacientes recibieron diariamente al menos 1 g de calcio y 400 UI de vitamina D. El análisis se realizó según intención de tratar.

Medidas de resultados

Variable principal: incidencia de fracturas vertebrales y caracterización del perfil de seguridad y tolerancia de denosumab.

Variable secundaria: incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera.

Resultados

Ver tabla 2.

Conclusión de los autores

El denosumab, administrado subcutáneamente dos veces al año durante 36 meses, reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis.

Papel de los financiadores

Financiado por AMGEN, compañía propietaria del denosumab.

Evaluación crítica del ensayo

El comparador. ¿Por qué frente a placebo?

A nadie se le ocurriría comparar la eficacia de un anestésico o un antibiótico para la neumonía frente a placebo, ya que hay otros fármacos que han demostrado ser eficaces en estas indicaciones. Sin embargo, después de más de 20 años comercializándose fármacos para la prevención de fracturas, las agencias reguladoras como la FDA y la EMA mantienen el requisito de que los nuevos fármacos se comparen frente a placebo. Esto significa que no contamos con ningún medicamento que tenga una eficacia mínimamente aceptable en la prevención de fracturas para ser considerado como el comparador de referencia.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

| VARIABLE | | DENOSUMAB (N=3902) | PLACEBO (N=3906) |
|--|----------------------------|--------------------|------------------|
| Edad | Media (años) | 72,3±5,2 | 72,3±5,2 |
| | Grupo de edad, n° (%) | | |
| | <70 años | 1030 (26,4) | 1028 (26,3) |
| | 70-74 años | 1637 (42,0) | 1642 (42,0) |
| | ≥75 años | 1235 (31,7) | 1236 (31,6) |
| Índice de masa corporal | 26,0±4,1 | 26,0±4,2 | |
| Región, n° (%) | Europa occidental | 1761 (44,8) | 1773 (45,1) |
| | Europa del este | 1374 (34,9) | 1355 (34,4) |
| | Latinoamérica | 472 (12,0) | 462 (11,7) |
| | Norteamérica | 282 (7,2) | 297 (7,5) |
| | Australia y Nueva Zelanda | 44 (1,1) | 48 (1,2) |
| t-score | Columna | -2,82±0,70 | -2,84±0,69 |
| | Cadera (total) | -1,89±0,81 | -1,91±0,81 |
| | Cuello femoral | -2,15±0,72 | -2,17±0,71 |
| Fractura vertebral prevalente, n° (%) | Sí | 929 (23,8) | 915 (23,4) |
| | No | 2864 (73,4) | 2854 (73,1) |
| | Datos perdidos o ilegibles | 109 (2,8) | 137 (3,5) |
| Concentración sérica de 25-hidroxivitamina D (ng/ml) | | 23,1±11,7 | 22,9±11,3 |

Adaptado de referencia¹.**Tabla 2.** Efectos del denosumab sobre el riesgo de fractura a los 36 meses

| VARIABLE | DENOSUMAB n (%) | PLACEBO n (%) | DIFERENCIA ABSOLUTA (IC 95%) | RR O HR (IC 95%) | p |
|--|--------------------|------------------|---------------------------------|---------------------|--------|
| Variable principal: | | | | | |
| Nuevas fracturas vertebrales | 86 (2,3) | 264 (7,2) | 4,8 (3,9 a 5,8) | 0,32 (0,26 a 0,41) | <0,001 |
| Variables secundarias: | | | | | |
| Fractura no vertebral | 238 (6,5) | 293 (8,0) | 1,5 (0,3 a 2,7) | 0,80 (0,67 a 0,95) | 0,01 |
| Fractura de cadera | 26 (0,7) | 43 (1,2) | 0,3 (-0,1 a 0,7) | 0,60 (0,37 a 0,97) | 0,04 |
| Otras variables de fracturas: | | | | | |
| Nueva fractura vertebral clínica | 29 (0,8) | 92 (2,6) | 1,7 (1,1 a 2,3) | 0,31 (0,20 a 0,47) | <0,001 |
| Nueva fractura vertebral múltiple (≥2) | 23 (0,6) | 59 (1,6) | 1,0 (0,5 a 1,5) | 0,39 (0,24 a 0,63) | <0,001 |

A pesar de que las agencias reguladoras recomiendan que el comparador sea el placebo, en el caso del denosumab hubiera sido muy interesante establecer un tercer brazo en el ensayo FREEDOM para poder compararlo con los bisfosfonatos. El interés se deriva del hecho que los bisfosfonatos son los fármacos más empleados en el tratamiento de la osteoporosis y de que ambos medicamentos, por diferentes mecanismos de acción, producen los mismos efectos en los osteoclastos y osteoblastos. Por ello, sería bueno compararlos para ver si existe alguna diferencia entre el denosumab y los bisfosfonatos.

La variable principal... ¿está bien definida? ¿Es clínicamente relevante?

La variable principal es la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas determinadas por el método semi-cuantitativo. Este sistema fue descrito por Genant y cols² y define como “fractura” a

la disminución entre un 20% y 25% de la altura de la vértebra, en cualquier punto, respecto a su situación basal. En los ensayos pivotaes del alendronato se tomó por referencia el límite inferior del intervalo, es decir, un 20% de disminución de altura era considerado como “fractura”^{3,4,5}. En los ensayos pivotaes de risendronato, la definición se cambió arbitrariamente a una disminución de la altura del 15%^{6,7,8}. En el caso del denosumab no sabemos qué criterio se utilizó pues no está descrito ni en la publicación¹ ni en el resumen del protocolo del estudio⁹.

Al margen de esta definición difusa de la variable principal, debemos comentar que la relevancia clínica de las fracturas morfométricas es cuestionable. Los propios autores que describieron el método semi-cuantitativo dicen que “la distinción entre una vértebra en el límite de la fractura (deformidad grado 0,5) y una fractura leve (deformidad grado 1) puede ser difícil y, a veces, arbitraria”. Además, comentan que “otra deficiencia poten-

El ensayo FREEDOM cuenta con muchos aspectos metodológicos cuestionables

cial del método semi-cuantitativo es la arbitrariedad en la distinción entre fracturas leves (grado 1) y moderadas (grado 2), o entre moderadas y graves (grado 3).

En los ensayos clínicos en los que se determinan las fracturas vertebrales morfométricas y las que presentan clínica, estas últimas suelen ser menos de un tercio del total. Esto también se puede apreciar en el ensayo FREEDOM. Por ello, convendría preguntarse sobre la validez y pertinencia de una variable que en el 70% de las ocasiones no nos aporta información de interés clínico. En la prevención de fracturas, la variable principal de los ensayos debería ser la incidencia de fracturas de cadera, cuya relevancia clínica está fuera de toda duda.

La población en estudio. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de exclusión del protocolo publicado por el laboratorio no coinciden con los descritos en la publicación del estudio. Según el protocolo, había dos criterios de exclusión: DMO lumbar o en cadera <4 SD y mujeres con una fractura vertebral grave o varias leves al inicio del estudio. Sin embargo, en la publicación se señalan una serie de criterios de exclusión adicionales:

Mujeres que tenían enfermedades que afectan al metabolismo óseo o que habían tomado bisfosfonatos orales durante más de tres años.

Si habían tomado durante menos de 3 años, eran elegibles tras 12 meses sin tratamiento con bisfosfonatos. Este criterio de exclusión hace que no sepamos cuál es la eficacia y efectos adversos en las mujeres que llevan más de tres años en tratamiento con bisfosfonatos, que son una proporción considerable de las usuarias de estos fármacos. Por tanto, no hay ningún dato para recomendar el tratamiento con denosumab en estas mujeres.

Por otro lado, en las mujeres que recibieron bisfosfonatos durante menos de 3 años, se establece un periodo de blanqueo de 12 meses para poder in-

corporarlas en el estudio. En ningún momento se justifica qué sentido tiene esta práctica. Los bisfosfonatos son fármacos que se acumulan en hueso y sus efectos perduran con el paso de los años después de la suspensión del tratamiento.

Mujeres que recibieron bisfosfonatos intravenosos, fluoruros o ranelato de estroncio en los últimos 5 años.

De forma análoga, no se justifica cuál es el fundamento de este criterio de exclusión. En principio se entiende que se pretende excluir a las mujeres que pueden estar bajo los efectos de otros tratamientos óseos previos. Sin embargo, las pacientes sometidas a tratamiento con bisfosfonatos intravenosos probablemente estén bajo sus efectos durante la realización del ensayo FREEDOM debido a la característica antes mencionada de la acumulación en hueso de los bisfosfonatos.

Mujeres que recibieron hormona paratiroidea o sus derivados, corticoides, terapia hormonal sustitutiva, moduladores de los receptores de estrógenos, tibolona, calcitonina o calcitriol en las 6 semanas previas a la inclusión en el estudio.

Tampoco se justifica en el caso de estos tratamientos que sus efectos sobre el hueso son relevantes solamente en las últimas 6 semanas de tratamiento y, si se tomaron con anterioridad, no presentan efectos relevantes que puedan distorsionar los datos del fármaco en estudio.

Los resultados

Eficacia

En la publicación del ensayo no se ofrece información alguna sobre los tratamientos farmacológicos de las mujeres de ambos grupos, ni sobre sus patologías concomitantes o su estado de salud. No podemos saber si los grupos en estudio estaban bien equilibrados.

En la tabla 2 se puede observar que el denosumab reduce las **fracturas vertebrales** morfométricas en un 4,8% en términos absolutos tras 3 años de tratamiento. Sin embargo, las fracturas vertebrales clínicas se reducen en un 1,8% solamente tras 3 años con denosumab, lo que significa que se requiere tratar a unas 55 mujeres durante 3 años para evitar una fractura vertebral sintomática.

Los revisores de la FDA solicitaron los datos de fracturas en cada uno de los tres años que duró el ensayo. En su opinión, los resultados son “contra-

rios al sentido común”, ya que sería esperable que la incidencia en el tiempo en el grupo denosumab permaneciese invariable o disminuyese y, sin embargo, fluctúa inexplicablemente (tabla 3).

Por otro lado, se observa una reducción de las **fracturas de cadera** (variable secundaria) del 0,3% en términos absolutos tras 3 años, que alcanza significación estadística si los datos se analizan mediante *hazard ratio* pero no es estadísticamente significativo con los datos de incidencia absoluta. El análisis mediante *hazard ratio* normalmente magnifica las diferencias respecto a la comparación de las incidencias absolutas. Esto nos da una idea de que la eficacia del denosumab en cadera es muy cuestionable.

Además, los revisores de la FDA que evalúan el ensayo FREEDOM comentan el hecho de que las diferencias en términos absolutos no sean estadísticamente significativas y solicitan los datos año a año para intentar obtener más luz al respecto. Los resultados son, a juicio de los evaluadores “contrarios al sentido común”. En comparación con la incidencia observada el primer año del estudio, en el grupo denosumab se observa una disminución de la incidencia el segundo año y un aumento en el tercer año, de modo que los datos sugieren que “la proporción de fracturas de cadera en el grupo denosumab se equipara a la del grupo placebo”. En el grupo placebo las fracturas de cadera disminuyen a la mitad el tercer año¹⁰ (tabla 4).

Otro dato que sorprende es que en la publicación, cuando se ofrecen datos de incidencia de fracturas de cadera y “no vertebrales”, el total de pacientes analizados no coinciden. Al final del estudio, en el análisis de fracturas “no vertebrales” hay casi 400 pacientes menos que en el análisis de la incidencia de fracturas de cadera (6139 frente a 6532). En ningún momento se explica este hecho. Además, no se define qué fracturas se incluyen dentro del concepto “fractura no vertebral”, ni se da información de las distintas fracturas vertebrales encontradas en cada grupo analizado.

En cuanto a las pérdidas y abandonos, en la publicación del ensayo se dice que un 82% finalizaron el estudio y un 76% recibieron todas las inyecciones. No se da ninguna información sobre las pérdidas y abandonos en los distintos grupos en estudio ni se ofrecen las causas de estos abandonos, lo que es una información mínima necesaria que debe publicarse¹¹. No obstante, en la EMA sí se puede encontrar esta información¹².

El ensayo se realizó en países de diferentes continentes. No tenemos información sobre los resultados según áreas geográficas. Sería interesante saber si hubo alguna diferencia o los datos fueron

Las graves irregularidades detectadas en las inspecciones hace desconfiar de la veracidad de los datos publicados

coherentes y homogéneos según las distintas localizaciones donde se realizó el ensayo.

Seguridad

Los autores afirman que no hubo diferencias entre el denosumab y placebo en la incidencia total de efectos adversos, reacciones adversas graves y suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas. Es decir, el perfil de seguridad es comparable a placebo. Esto es muy extraño y no concuerda con los datos que las agencias reguladoras tienen del denosumab. La EMA hace especial hincapié en algunas reacciones propias del denosumab como la hipocalcemia, infecciones cutáneas, osteonecrosis de mandíbula (al igual que los bisfosfonatos), cataratas o diverticulitis¹³. La FDA publicó una alerta sobre la posibilidad de que el denosumab aumente el riesgo de infecciones graves, efectos adversos dermatológicos e inhiba el recambio óseo, dando lugar a osteonecrosis de mandíbula¹⁴. Se ha publicado una extensión a 5 años del ensayo FREEDOM pero desafortunadamente ambos grupos en estudio recibieron denosumab el cuarto y quinto año. Por ello, no se pueden establecer datos comparativos con placebo a 5 años. No obstante, en la extensión ya se detectaron casos de osteonecrosis de mandíbula¹⁵.

En la descripción de los efectos adversos del ensayo FREEDOM, llama la atención que el grupo placebo cuenta con mayor proporción de caídas y de conmoción cerebral, siendo las diferencias estadísticamente significativas en ambos casos (tabla 5). Da la sensación de que los grupos no estuvieran bien equilibrados.

Otro motivo de preocupación respecto a los resultados en seguridad es que el comité de expertos evaluó los datos de forma no ciega, es decir, en todo momento sabían qué tratamiento estaba recibiendo el paciente que presentaba una sospecha de reacción adversa. En la publicación no se espe-

Tabla 3. Número y proporción de nuevas fracturas vertebrales en cada año.

| | AÑO 1 | | AÑO 2 | | AÑO 3 | |
|-----------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| | Individuos (n) | Fracturas, n (%) | Individuos (n) | Fracturas, n (%) | Individuos (n) | Fracturas, n (%) |
| Denosumab | 3902 | 23 (0,59) | 3551 | 17 (0,48) | 3323 | 46 (1,38) |
| Placebo | 3906 | 49 (1,25) | 3503 | 89 (2,54) | 3175 | 126 (3,97) |

Adaptado de la FDA¹⁰.

Tabla 4. Número y proporción de fracturas de cadera en cada año.

| | AÑO 1 | | AÑO 2 | | AÑO 3 | |
|-----------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| | Individuos (n) | Fracturas, n (%) | Individuos (n) | Fracturas, n (%) | Individuos (n) | Fracturas, n (%) |
| Denosumab | 3902 | 10 (0,26) | 3676 | 4 (0,12) | 3477 | 12 (0,34) |
| Placebo | 3906 | 20 (0,51) | 3672 | 14 (0,38) | 3430 | 9 (0,26) |

Adaptado de la FDA¹⁰.

cífica qué personas formaron parte del comité de seguridad ni sus potenciales conflictos de interés.

Duración del ensayo FREEDOM

El seguimiento de los pacientes en este ensayo fue de 3 años. Se sabe que los bisfosfonatos causan problemas de seguridad importantes a largo plazo (más allá de los 3 años). Algunos de estos problemas de seguridad son compartidos por el denosumab, como es el caso de la osteonecrosis de mandíbula. Por ello, lo deseable es que la duración del estudio fuera de más tiempo. Recientemente se ha publicado la continuación del ensayo FREEDOM con resultados a 5 años pero, desafortunadamente, a los tres años se hizo desaparecer el grupo placebo y a todos los pacientes de ambos grupos se les administró denosumab¹⁵. Por ello, no tenemos información válida sobre los efectos de denosumab a largo plazo.

Riesgo de sesgo del ensayo FREEDOM

Aunque no podemos saber cuál es el sesgo real en un estudio, hay aspectos del diseño, desarrollo y publicación de los datos que pueden aumentar el riesgo de sesgo de los resultados y conclusiones. El análisis de este riesgo de sesgo nos orienta sobre la credibilidad de los estudios¹⁶. En la publicación del ensayo no se ofrece información sobre la generación y ocultamiento de la secuencia de aleatorización ni se aportan datos de pérdidas o abandonos. Sin embargo, en el informe de la EMA se puede encontrar alguna información al respecto. Quizás uno de los aspectos clave en la calidad de este estudio es que el ciego es inadecuado, ya que se reconoce que el comité de mo-

nitorización de seguridad evaluó cada 6 meses los datos registrados de forma **no cegada**.

Por otro lado, en el ensayo no se ofrece suficiente información para asegurar que los pacientes de ambos grupos estaban bien equilibrados. No hay información sobre la medicación concomitante ni sobre las patologías de los sujetos de estudio. Además, hay diferencias entre el protocolo y el artículo finalmente publicado en los criterios de inclusión y exclusión.

Violaciones del protocolo y manipulación de datos en el ensayo FREEDOM

En el ensayo FREEDOM ha sido sometido a 3 inspecciones, al menos, según consta en la documentación de la EMA¹² (pág 19, 20, 24 y 25). Una de ellas fue llevada a cabo por las autoridades de Lituania en un centro colaborador del ensayo en ese país. Las irregularidades observadas fueron de tal calibre que se decidió retirar a todos los pacientes del ensayo procedentes de este centro.

La EMA ordenó realizar inspecciones a otros dos centros participantes en el ensayo y a la CRO (*Contractual Research Organization*) a la que había sido subcontratada la puesta en marcha del ensayo y realizaba la evaluación de las radiografías y densitometrías. En los centros evaluados se encontraron graves violaciones al protocolo del ensayo. Entre ellas, se observó que se cambió el diagnóstico de fractura "incidente" a "prevalente" sin que hubiera ninguna prueba radiológica que lo justificase. Además, el diagnóstico de fractura se cambió a posteriori en 288 pacientes por un evaluador diferente a los médicos que hicieron el diagnóstico inicial. También se observó que, en

Tabla 5. Reacciones adversas.

| EPISODIO | DENOSUMAB (N=3886) | PLACEBO (N=3876) | P |
|--|--------------------|------------------|--------|
| Total | 3605 (92,8) | 3607 (93,1) | 0,91 |
| Graves | 1004 (25,8) | 972 (25,1) | 0,61 |
| Fatales | 70 (1,8) | 90 (2,3) | 0,08 |
| Ocasionaron retirada del estudio | 93 (2,4) | 81 (2,1) | 0,39 |
| Ocasionaron la suspensión del tratamiento | 192 (4,9) | 202 (5,2) | 0,55 |
| Episodios adversos: | | | |
| Infección | 2055 (52,9) | 2108 (54,4) | 0,17 |
| Cáncer | 187 (4,8) | 166 (4,3) | 0,31 |
| Hipocalcemia | 0 | 3 (0,1) | 0,08 |
| Osteonecrosis de mandíbula | 0 | 0 | n.a. |
| Reacciones adversas graves: | | | |
| Cáncer | 144 (3,7) | 125 (3,2) | 0,28 |
| Infección | 159 (4,1) | 133 (3,4) | 0,14 |
| Reacciones cardiovasculares | 186 (4,8) | 178 (4,6) | 0,74 |
| Ictus | 56 (1,4) | 54 (1,4) | 0,89 |
| Enfermedad coronaria | 47 (1,2) | 39 (1,0) | 0,41 |
| Enfermedad vascular periférica | 31 (0,8) | 30 (0,8) | 0,93 |
| Fibrilación auricular | 29 (0,7) | 29 (0,7) | 0,98 |
| Reacciones adversas en, al menos, un 2% de los participantes: | | | |
| Eccema | 118 (3,0) | 65 (1,7) | <0,001 |
| Caída | 175 (4,5) | 219 (5,7) | 0,02 |
| Flatulencia | 84 (2,2) | 53 (1,4) | 0,008 |
| Reacciones adversas en, al menos, un 0,1% de los participantes: | | | |
| Celulitis (incluye erisipela) | 12 (0,3) | 1 (<0,1) | 0,002 |
| Conmoción cerebral | 1 (<0,1) | 11 (0,3) | 0,004 |

más del 75% de los pacientes, se cambió el “estatus de fractura” en el momento del cribado (si existía fractura previa o no). Inexplicablemente, los pacientes incluidos en los dos centros mencionados no se excluyeron del estudio y han sido considerados como datos válidos.

Por lo que respecta a la inspección a la CRO, se observaron irregularidades graves que ya habían

sido detectadas en una inspección previa y se comprobó que no se habían tomado medidas correctoras o que éstas eran insuficientes. Los contenidos de este informe no han sido publicados. La EMA recomienda que se siga inspeccionando a la CRO. Sorprendentemente, el informe concluye diciendo que “la re-inspección no será considerada en el informe de evaluación de Prolia (denosumab)”.

Conclusiones

El denosumab ha demostrado eficacia frente a placebo en la reducción de fracturas vertebrales morfométricas, una variable de dudosa utilidad clínica.

Los datos en prevención de fracturas de cadera no son concluyentes.

Los datos publicados de seguridad no concuerdan con la información del medicamento disponible en las agencias reguladoras. Ya se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula con denosumab y no hay datos de seguridad a largo plazo.

No hay datos comparativos con los bisfosfonatos.

Los criterios de exclusión empleados hacen que los resultados del estudio no sean aplicables a muchas mujeres tratadas previamente con bisfosfonatos.

Debido al alto riesgo de sesgo del ensayo FREEDOM, sus conclusiones deben ser tomadas con mucha cautela. Además, las graves irregularidades detectadas en las inspecciones al ensayo hace desconfiar de la veracidad de los datos publicados.

Bibliografía

- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-65.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
- Cummings SR, Black DM, Thompson D, Applegate WB, Barret-Connor E, Musliner T, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Hui Q, Bell N et al. Effects of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
- Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
- A study to Evaluate Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis (NCT00089791). Disponible en <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00089791?term=NCT00089791&rank=1> (accedido el 13/02/2012)
- U.S. Food and Drug Administration, June 1, 2010. NDA 125320. Prolia (denosumab) Injections. Statistical Review(s). CDER, FDA.
- David Moher, Kenneth F Schulz and Douglas G Altman. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *BMC Medical Research Methodology* 2001, 1:2
- European Medicines Agency, 2010. EMEA/H/C/001120. Prolia (denosumab). European Public Assessment Report, Scientific Discussion. EMEA.
- Ficha técnica de Prolia®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf (accedido el 14/02/2012).
- U.S. Food and Drug Administration, September, 2011. BL 125320. Prolia (denosumab) Injections. Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) CDER, FDA.
- Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brando ML, Brown JP, Czerwinski, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *JBMR* 2012;27(3):694-701
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea



ISSN
1138-1043

DEPÓSITO LEGAL
NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES
Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010

E-mail
farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

WEB
www.bit.navarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

PRESIDENTA
Cristina Ibarrola Guillén

VICEPRESIDENTE
Ignacio Yurss Arruga

VOCALES
Cristina Agudo Pascual
M^a José Ariz Arnedo
Miguel Ángel Imízcoz Zubizaray
Jesús Arteaga Coloma
Idoia Gaminde Inda
M^a Mar Malón Musgo
Rodolfo Montoya Barquet
Javier Gorricho Mendivil
Javier Elizondo Armendáriz
Javier Lafita Tejedor

COORDINADOR
Juan Erviti López